

УДК: 616-006-08:615.849.12

ТЕРАПИЯ БЫСТРЫМИ НЕЙТРОНАМИ В ОНКОЛОГИИ

Л.И. Мусабаева¹, В.М. Головков²Томский НИИ онкологии¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет²

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,

e-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk.ru¹

Аннотация

В обзоре представлен исторический очерк применения лучевой терапии быстрыми нейтронами у больных различными локализациями злокачественных новообразований. Представлен опыт применения нейтронной терапии в Томском НИИ онкологии, рассматриваются радиобиологические аспекты данного высокотехнологичного метода лечения злокачественных опухолей.

Ключевые слова: лучевая терапия, быстрые нейтроны, радиобиология, злокачественные опухоли.

1. История нейтронной терапии

Впервые в мире нейтронную терапию в онкологической практике в 1938 г. применили американские ученые во главе с R.S. Stone [33]. Источником быстрых нейтронов являлся 37-дюймовый циклотрон с энергией нейтронов 8 МэВ, а затем 60-дюймовый циклотрон с энергией нейтронов 16 МэВ. Значения относительной биологической эффективности (ОБЭ) быстрых нейтронов равнялись 4,2 и 3,6. Более 5 лет прожили 18 из 249 пролеченных больных с распространенным опухолевым процессом. Мнение пионеров метода было негативным: «...использованная нейтронная терапия вызывает такие тяжелые поздние последствия по сравнению с хорошими результатами, что её не следует применять. Поздние эффекты от нейтронов должны служить предостережением для лечения рака». Однако при ретроспективном анализе и интерпретации этих данных на основе современных радиобиологических знаний было обнаружено, что 4 больных прожили необычно длительные сроки после облучения быстрыми нейтронами [21].

В 1948 г. английские исследователи под руководством M. Catterall [23] приступили к изучению эффективности быстрых нейтронов. В 1960 г. в Хаммерсмитской больнице (Лондон) был установлен циклотрон с максимальной энергией нейтронов 14 МэВ (средняя энергия – 7 МэВ). Аппарат работал в статическом режиме с горизонтальным направлением пучка излучения. Исследователи поставили перед собой следующие задачи:

- разработать точные методы оценки лучевых реакций нормальных и злокачественных тканей;
- изучить ОБЭ быстрых нейтронов для этих тканей;
- обосновать практически необходимый терапевтический режим облучения;
- изучить эффекты лучевых реакций кожи в условиях использования болюсов и полей облучения различных размеров.

В клинических испытаниях для расчета толерантных доз нейтронов использовали модифицированную Field (1972) формулу Ellis (1969) [25]. Применялась ежедневная очаговая доза 1,3 Гр (130 рад), суммарная – 15 Гр (1500 рад). С 1970 г. проведено лечение 800 больных, в основном с опухолями головы и шеи (рандомизированные исследования). При выборе значений разовых и суммарных очаговых доз излучения исходили из значения ОБЭ, равного 3. Авторам удалось получить хороший терапевтический эффект с достижением полной регрессии опухоли в 66–82 % случаев в зависимости от локализации основного очага. В 1979 г. M. Catterall и D. Bewley обобщили свой опыт в книге «Быстрые нейтроны в лечении рака» [24].

Второй циклотрон работал в Западной королевской больнице (Эдинбург), средняя энергия нейтронов – 7 МэВ. За 3 года пролечили 271 больного со следующими локализациями: опухоли головы и шеи, головного мозга, прямой кишки, рака мочевого пузыря, предстательной железы, слюнных желез, верхней челюсти и прочих новообразований. Нейтронную терапию проводили разовой очаговой дозой 0,6–0,7 Гр, суммарная очаговая доза в течение 4–5 нед составляла 15 Гр [1].

С мая 1967 г. в Японии проводятся радиобиологические и клинические исследования возможности использования быстрых нейтронов от генератора Ван дер-Граафа со средней энергией 2 МэВ по реакции $D(d, n)^3He$. Проникающая способность быстрых нейтронов с такой энергией была эквивалентна рентгеновскому излучению 150 кв. На этом аппарате исследователи завершили предварительную фазу клинических испытаний и продолжили работу на специальном медицинском циклотроне. В Японии наибольшим клиническим материалом по нейтронной терапии располагал S. Tatezaki [34], который наблюдал 61 больного остеогенной саркомой. Быстрые нейтроны 30 МэВ

применялись в разовом режиме фракционирования по 3,9–4,5 Гр, или 1,3–1,5 Гр ежедневно. При необходимости нейтронная терапия дополнялась фотонным излучением, затем назначалась химиотерапия в течение 4–6 мес. В последующем, в сроки от 16 до 18 мес, выполняли ампутацию или органосохраняющую операцию. Курс лечения при отсутствии метастазов составлял примерно 2 года. По мнению автора, для эффективного лечения остеосаркомы необходима доза быстрых нейтронов не более 18 Гр.

С 70-х гг. прошлого века число клиник, которые использовали быстрые нейтроны, прогрессивно увеличивается. В США следует отметить группу техасских учреждений, где источником терапевтического пучка служил 88-дюймовый изохронный циклотрон [27]. В 1980 г. вышла в свет книга американского учёного М. Raju, в которой был обобщен мировой опыт применения тяжелых частиц в клинической онкологии, в том числе быстрых нейтронов [32]. К концу 1983 г. в мире лечение быстрыми нейтронами было проведено более 9000 больных, наибольший клинический опыт (около 1300 больных) был накоплен в лаборатории Ферми [31].

Одновременно активно изучались радиобиологические аспекты применения быстрых нейтронов в клинической практике. В частности, в статье Е. Magdon [28] рассматривался основополагающий феномен радиобиологии – кислородный эффект. Представленные данные изучения 10 бронхиальных раков человека показали, что содержание гипоксических (от 2,3 до 10,4 %) и непролиферирующих (по числу митозов 0,14–0,92) клеток колеблется независимо от гистологической структуры. Предполагалось, что именно эти клеточные структуры являются ответственными за эффективность лучевой терапии. При морфологическом исследовании дозовой зависимости при однократном облучении нейтронами в интервале 100–500 рад на эмбриональных тканях с использованием таких критериев оценки, как изменение размеров ядер, вакуолизация, грануляция, лизис ядер и других клеточных компонентов, установлена большая повреждающая способность быстрых нейтронов по сравнению с гамма-излучением [28]. Одним из важнейших радиобиологических эффектов быстрых нейтронов считается низкий фактор «кислородного усиления», т.е. кислородный эффект. Для быстрых нейтронов с энергией 6,2 МэВ значение кислородного эффекта оказалось равным 1,5 против 2,5 для гамма-лучей ^{60}Co , что обуславливает высокий фактор выигрыша – 1,6 (соотношение величин кислородного эффекта стандартного и нейтронного излучения) [16].

2. Радиобиологические основы использования нейтронов для лучевой терапии злокачественных новообразований

Отличительной чертой злокачественных опухолей является наличие большого числа аноксических и глубоко гипоксических клеток, которые резистентны к действию редкоионизирующего излучения [10]. Напротив, при плотноионизирующем излучении, например, быстрыми нейтронами удается частично преодолеть гипоксическую радиорезистентность клеток опухоли. Для количественного описания преимущества плотноионизирующего излучения введено понятие «фактор терапевтического выигрыша» (ФТВ). Его величина оценивается по формуле $\text{ФТВ} = \text{ОБЭ опухоли} / \text{ОБЭ нормальной ткани}$. Если значения ФТВ значительно больше единицы, то можно говорить о преимуществах, достигаемых за счет замены редкоионизирующего излучения плотноионизирующим. На различных перевиваемых экспериментальных опухолях показано, что быстрые нейтроны позволяют добиться ФТВ от 1,3 до 1,5 [9].

Е.А. Жербин и др. [4] считают, что, кроме преодоления гипоксической резистентности опухолевых клеток, некоторый вклад в уровень ФТВ вносят и другие факторы. Среди них следует указать на подавление репарации сублетальных повреждений в покоящихся клоногенных клетках опухоли, сглаживание различий в радиочувствительности отдельных стадий клеточного цикла и т.д. Это означает, что при малых дозах процессы репарации нарушаются сильнее после облучения быстрыми нейтронами и, соответственно, повреждения ДНК, вызванные быстрыми нейтронами, восстанавливаются хуже. Радиочувствительность популяции клеток является функцией вида излучения и зависит от способности к репарации.

Вместе с тем изучение ряда радиобиологических феноменов указывает на опасности и трудности использования нейтронов в лучевой терапии [4]:

1) значение ОБЭ нейтронов сильно варьирует в зависимости от величины фракции облучения, типа клеток, применённого критерия реакции, энергии излучения и т.д. При первом применении нейтронов этот фактор был не известен, и при проведении лечения R.S. Stone опирался на значительно заниженные значения ОБЭ, оцененные при однократном облучении кожи пациентов в большой дозе. Поэтому в большинстве случаев на опухоль и окружающие ткани приходились дозы, превышающие толерантный уровень. Общий характер изменения ОБЭ нейтронов в Хаммерсмите показал, что с уменьшением дозы нейтронов на фракцию ОБЭ растет. Наибольшие значения ОБЭ характерны для кишечника, наименьшие значения ОБЭ – для гемопоэтических тканей; кожа, лёгкие и спинной мозг занимают промежуточное положение.

2) для создания разных полей, сопоставимых с гамма-тормозным излучением, необходимо применять нейтроны с энергией выше 7–8 МэВ.

3) до конца неясно, какие схемы облучения нейтронов являются оптимальными. В основном используются схемы дробления дозы по 2 или 3 фракции в неделю, весь курс облучения занимает несколько недель. Вместе с тем нет достаточных экспериментальных или клинических данных, свидетельствующих об оптимальности данных схем фракционирования.

4) при лучевой терапии нейтронами в отдаленном периоде значительно возрастает риск тяжелых постлучевых повреждений нормальных тканей.

Вместе с тем применение нейтронов в лучевой терапии дает больше шансов преодолеть радиорезистентность опухоли и достичь её локального излечения. Кроме того, схемы лучевой терапии, основанные на применении смешанного гамма- и нейтронного облучения, позволяют, при сохранении преимуществ нейтронного облучения, существенно ослабить его недостатки и расширить контингент больных, получающих лучевое лечение с использованием нейтронов [11].

3. Нейтронная терапия онкологических больных на циклотроне Национального исследовательского Томского политехнического университета

В Томске исследования по нейтронной тематике по заданию Государственного комитета по науке и технике СССР были начаты с 1980 г., а терапия быстрыми нейтронами больным проводится с 1983 г. [5]. Позже в Обнинске были начаты клинические испытания эффективности быстрых нейтронов на реакторе БР-10, в ходе которых были сформулированы принципы использования реакторных нейтронов в лучевой терапии: показания, методики облучения, что позволило добиться улучшения эффективности лечения опухолей различных локализаций [3, 8, 18].

В Томске медико-биологический комплекс для проведения нейтронной терапии и радиобиологических исследований расположен в помещении при Томском политехническом университете. Пучок быстрых нейтронов сформирован с помощью разработанного коллимирующего устройства. Терапевтический пучок быстрых нейтронов средней энергией ~6,0 МэВ получен в реакции ${}^9\text{Be}(\text{d}, \text{n}){}^{10}\text{B}$, протекающей при бомбардировке дейтронами с энергией 14 МэВ бериллиевой мишени. Условия эксплуатации циклотрона позволяют проводить нейтронную терапию дважды в неделю. Для проведения дозиметрии в смешанных гамма-нейтронных полях излучения был избран широко применяемый ионизационный метод. Дозиметрические исследования показали, что мощность поглощенной дозы на расстоянии 1 м от источника составляет 0,5 сГр (мин мкА) при 10 % вкладе в дозу гамма-

компоненты. Это позволяет при токе дейтронов на мишень 30–40 мкА подвести разовую дозу на очаг 100–150 сГр за 8–10 мин.

Медицинский канал на циклотроне позволяет применять поля облучения размерами от 6×6 до 15×15 см. В связи с горизонтальным направлением хода терапевтического пучка быстрых нейтронов фиксация больного осуществляется в специально разработанном кресле, имеющем шесть степеней свободы. На первом этапе исследования осуществлялась клиническая апробация терапии быстрыми нейтронами энергией 6,3 МэВ, лечение получили 100 больных с различными локализациями злокачественных новообразований [6].

За короткий период был выполнен цикл предклинических радиобиологических исследований, в которых на различных моделях определена энергетическая зависимость ОБЭ нейтронов. Исследования были проведены для различных энергетических спектров нейтронов и на различных глубинах тканеэквивалентного фантома. В радиобиологических экспериментах были изучены закономерности торможения роста различных опухолей под воздействием нейтронного излучения. Дана теоретическая оценка эффективности фракционированного облучения злокачественных опухолей быстрыми нейтронами [14]. Результаты позволили разработать новый метод определения радиочувствительности экспериментальных опухолей. Выполнена количественная оценка лучевых реакций опухолей с учётом их радиобиологических параметров [15]. Изучена реакция опухоли и нормальных тканей в зависимости от ряда физических и радиобиологических факторов. В частности, оценивалось изменение напряжения кислорода в опухоли в процессе нейтронной терапии у 20 больных с метастазами рака в шейные лимфатические узлы. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи скорости регрессии и реоксигенации опухоли с её первоначальным объемом [30].

На основании проведенных дозиметрических и радиобиологических исследований создана компьютерная программа для расчета распределения поглощенной дозы нейтронов в теле пациента при многопольном облучении. Программа также позволяет рассчитывать суммарное распределение поглощенной и изоэффективной дозы при сочетанной гамма-нейтронной терапии [12, 13]. Расчет курсовой дозы проводится по модели ВДФ для двух режимов нейтронной терапии: I режим – 2 фракции в нед, РОД 1,2–1,4 Гр (ОБЭ 3,2–3,1) ФЭД 5,3–4,5 Гр, СОД 40–60 Гр за курс, длительность – 4–6 нед; II режим – 3 фракции с интервалом 48–72 ч, РОД 1,8–2,4 Гр (ОБЭ 2,6–2,8), ФЭД 6,7–6,8 Гр, СОД 38–40 Гр по изоэффекту, длительность – 8–12 дней. Следует отметить, что применяемые режимы фракционирования дозы быстрых нейтронов, особенно во втором случае, представляют собой вариант укрупненных разовых доз, что соответствует дозам фотонной терапии – 6,7–6,8 изоГр.

В основу первичных клинических исследований (период с 1984 по 1998 г.) положены результаты лечения больных со злокачественными новообразованиями области головы и шеи III–IV стадии. К 1998 г. лечение получили 300 пациентов, преимущественно с рецидивами опухоли или метастазами в лимфоузлы. Показанием для нейтронной терапии рецидивных и остаточных опухолей служила их резистентность к фотонному излучению и нередко исчерпанные возможности других методов лечения [6]. Комбинированное лечение проводилось больным с опухолями верхне-челюстной пазухи, полости носа, рака гортани, органов полости рта, у которых нейтронная терапия применялась в пред- или послеоперационном режиме [2]. Кроме того, были предприняты попытки применить нейтронную терапию в сочетании с гамма-терапией у больных мелкоклочным раком легкого. При этом ОБЭ нейтронов при однократной дозе 2,4 Гр составляла 2,9. Суммарная доза нейтронов – 7,2 Гр (по изоэффекту – 38 Гр). Апробация метода показала удовлетворительную переносимость и эффективность нейтронно-фотонной терапии [2].

Одновременно проводились исследования по сравнительной морфологической оценке эффективности фотонного и нейтронного облучения. На модели плоскоклеточного рака В.П. Модяев и др. [19] изучали показатели радиационного патоморфоза. В зависимости от вида примененного лечения материал был разделен на 4 группы: 1) хирургическое лечение без облучения; 2) предоперационная фотонная терапия; 3) предоперационная фотонно-нейтронная терапия; 4) предоперационная нейтронная терапия. Нейтронное облучение проводили 2 раза в нед в дозах 1,2–1,4 Гр за сеанс до полной дозы предоперационного курса или до 50 % СОД при сочетанном облучении, фотонное облучение – по 2 Гр 5 раз в нед. Во всех случаях суммарная доза предоперационной лучевой терапии составила 35–40 Гр. Дозы нейтронного и фотонного облучения по реакциям на коже были изоэффективны.

Содержание ДНК в ядрах оценивали на микроскопе-фотометре ЛЮАМ И-2 в проходящем свете с длиной волны 456 нм при увеличении 900 раз. При нейтронной и нейтронно-фотонной терапии падение среднего содержания ДНК в ядрах опухолевых клеток и снижение индекса накопления ДНК были более значительными, чем после фотонной терапии. После предоперационного облучения быстрыми нейтронами содержание ДНК в ядрах клеток опухоли достигало наименьшего уровня – 48 %, минимальным был и индекс накопления ДНК. При нейтронном облучении отмечалось резкое падение числа высокоплоидных клеток. При фотонно-нейтронном облучении доля клеток с плоидностью 3–4с равнялась 45 %, при облучении нейтронами – 18 %. Заметно увеличивалась анеуплоидия (55 % и 47 %), что связано с

лучевым повреждением хромосом. Выявленные изменения свидетельствуют о более значительном эффекте нейтронного и нейтронно-фотонного облучения по сравнению с фотонным излучением.

Нейтронная терапия при лечении остеогенной саркомы

При лучевой терапии с использованием нейтронов при лечении больных с остеогенной саркомой применяли оптимизацию режима фракционирования дозы [20]. Принимая во внимание резистентность опухоли, использовались режимы крупного фракционирования дозы, а в связи с изменением тактики лечения ранние ампутации заменялись отсроченными. При этом использовалась методика математического моделирования [7, 14]. Оптимальный режим фракционирования дозы был рассчитан по указанным параметрам и имел следующие характеристики: длительность курса $T=50$ сут, число сеансов облучения $N=8$; разовая доза $d=8$ Гр; временной интервал $\Delta T=7$ сут между фракциями. Курсы лучевой терапии с указанными характеристиками применены для больных остеогенной саркомой, которым в дальнейшем планировалась отсроченная ампутация.

Лучевой патоморфоз опухолевой ткани при воздействии быстрых нейтронов отличался большей выраженностью изменений, наблюдались массивные кровоизлияния, огрубение опухолевой и фиброзной тканей, неравномерная окрашиваемость, полная некротизация опухолевых клеток. Сохранившихся элементов опухоли не было обнаружено. В тканях, прилежащих к опухоли, отмечены снижение окрашиваемости, утолщение, гиалинизация и деструктивность сосудистых стенок.

Рак щитовидной железы

При комбинированном и лучевом лечении больных раком щитовидной железы (РЩЖ) с неблагоприятными факторами прогноза включение в курс лечения нейтронной терапии показало вполне удовлетворительные результаты. Был разработан способ лечения неоперабельных форм анапластического рака с применением нейтронно-фотонной терапии [2]. Нейтронная терапия практически у каждого больного РЩЖ дополнялась фотонной терапией, вклад быстрых нейтронов в курсовую дозу составлял 46–48 %. Средняя курсовая доза при комбинированном лечении составляла 52,5 изоГр, при радикальном курсе – 61,0 изоГр. Общая 5-летняя выживаемость больных с анапластическим и плоскоклеточным РЩЖ составила $58 \pm 14,2$ %, безрецидивная – $62,5 \pm 19,8$ %.

Злокачественные новообразования околоушной слюнной железы

В ряде исследований проводилась оценка нейтронной терапии при злокачественных новообразованиях околоушной слюнной железы. Лечение

получили 56 больных, среди гистологических вариантов опухоли преобладали аденокарциномы (41%) и мукоэпидермоидный рак (20%), стадии T₃₋₄ [22]. При оценке отдаленных результатов комбинированного лечения с применением послеоперационного курса нейтронной терапии показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости составили 52,6 ± 12,3 % и 48 ± 12 %; 10-летней – 37,5 ± 12 % и 34,3 ± 18,0 % соответственно. При смешанном нейтронно-фотонном облучении по радикальной программе у неоперабельных больных результаты были вполне удовлетворительными – общая пятилетняя выживаемость равнялась 31,4 ± 18 %.

Нейтронная терапия местнораспространенного рака молочной железы (РМЖ)

Определены показания для применения предоперационного курса нейтронной терапии у больных раком молочной железы T₂₋₄N₀₋₂M₀. Облучение быстрыми нейтронами на область молочной железы осуществляется в режиме: РОД 1,8–2,7 Гр (ОБЭ 2,8–2,6), суммарная доза 7,2 Гр за 3–5 сеансов в течение 8–12 дней, что составляет 38–40 Гр по изоэффекту стандартного курса фотонной терапии [2]. На зоны регионарного метастазирования в послеоперационном периоде проводили стандартную гамма-терапию, СОД 40–45 Гр. Лечение по представленной методике в сочетании с системной химиотерапией по показаниям получили более 100 больных. После терапии быстрыми нейтронами во всех случаях выполнена радикальная мастэктомия, которая в 98 % завершилась первичным заживлением послеоперационной раны. Выраженных лучевых повреждений кожи на полях облучения в отдаленный период наблюдения (5–10 лет) не отмечалось. Это свидетельствует об адекватности расчетов разовой и суммарной очаговой дозы быстрых нейтронов 6,3 МэВ [20].

Сотрудники Томского НИИ онкологии, занимающиеся проблемой нейтронной терапии, принимали активное участие в отечественных

конференциях, докладывали свои результаты за рубежом. В октябре 2009 г. в Кейптауне (Южная Африка) состоялся научный форум, на котором был представлен доклад радиологов и физиков по результатам нейтронной и нейтронно-фотонной терапии [29]. В июле 2013 г., по приглашению Секретариата Международного агентства по атомной энергетике (МАГАТЭ), на конференции «IAEA Technical Meeting on Research Reactor Users» в Майнце (Германия) сотрудниками НИИ онкологии и Томского политехнического университета был представлен доклад «Neutron Therapy for Cancer Treatment Using the U-120 Cyclotron» [26]. Конференция была посвящена обсуждению проблем нейтронной и нейтроно-захватной терапии, характеристике пучков, применяемых на ускорителях и реакторах, демонстрации результатов лечения быстрыми нейтронами и другим вопросам. В ней участвовали 29 специалистов из Европы, Америки и Азии.

В Томском НИИ онкологии 3–4 октября 2013 г. прошла научно-практическая конференция с международным участием «Нейтронная терапия в онкологии. Проблемы, успехи, перспективы». Наряду с учеными из России активное участие в ее работе приняли профессор Ф.М. Вагнер, физик из Технического университета Мюнхена (Германия), и профессор Я. Слабберт, руководитель клинического отделения нейтронной терапии ITemba LABS в Стелленбоссе (Южно-Африканская Республика).

Заключение

Лучевая терапия быстрыми нейтронами, несмотря на все трудности и сложности начального периода, находит пути, чтобы занять свое место в арсенале методов лечения онкологических больных. За рубежом существует мнение, что применение быстрых нейтронов в онкологии явилось одним из выдающихся событий за последние 50 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Б.М. Состояние лучевой терапии больных в лечебных учреждениях Великобритании (по материалам зарубежной командировки) // Медицинская радиология. 1981. Т. 26, № 2. С. 60–70.
2. Быстрые нейтроны в онкологии / Под ред. Л.И. Мусабаевой. Томск: Изд-во НТЛ, 2000. 188 с.
3. Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Цыб А.Ф., Сысоев А.С. Нейтроны ядерных реакторов в лечении злокачественных новообразований. Обнинск, 2001. 132 с.
4. Жербин Е.А., Капчигашев С.П., Конопляников А.Г. Биологические эффекты нейтронов разных энергий. М.: Энергоатомиздат, 1984. 184 с.
5. Зырянов Б.Н., Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Летов В.Н., Диденко А.Н., Комов А.И. Опыт дистанционной нейтронной терапии злокачественных опухолей // Вопросы онкологии. 1987. Т. 33, № 6. С. 71–76.
6. Зырянов Б.Н., Мусабаева Л.И., Летов В.Н., Лисин В.А. Дистанционная нейтронная терапия. Томск, 1991. 300 с.
7. Иванов В.К. Возможности и перспективы математического моделирования при лучевой терапии // Медицинская радиология. 1985. № 3. С. 67–70.
8. Капчигашев С.П. Физико-дозиметрические исследования при использовании быстрых нейтронов реактора БР-10 в терапии

злокачественных новообразований // Медицинская радиология. 1992. № 9–10. С. 59–61.

9. Кёрнер И.И., Мальц В., Толькендорф Е., Хандшак В. Повреждение клеток и репарация ДНК после облучения нейтронами // Материалы IV Всесоюзного симпозиума «Теоретические основы модификации радиочувствительности». Алма-Ата, 1981. С. 249–260.

10. Козин С.В., Фурманчук А.В. Значение размера опухолей при лучевой терапии с применением модификаторов. Обзор // Медицинская радиология. 1990. № 5. С. 49–55.

11. Конопляников А.Г. Проблемы и перспективы развития клинической радиобиологии // Медицинская радиология. 1982. Т. 27, № 9. С. 46–53.

12. Лисин В.А. Дозиметрическое компьютерное планирование терапии злокачественных опухолей пучком быстрых нейтронов U-120 // Медицинская радиология. 1991. Т. 36, № 1. С. 26–28.

13. Лисин В.А. Дозиметрическое планирование гамма-нейтронной терапии злокачественных опухолей с использованием циклотрона U-120 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1994. Т. 39, № 5. С. 53–57.

14. Лисин В.А. Теоретическая оценка эффективности фракционирования облучения злокачественных опухолей быстрыми нейтронами // Медицинская радиология. 1986. Т. 30, № 10. С. 13–18.

15. Лисин В.А., Мусабаева Л.И. Количественная оценка лучевых реакций опухолей с учётом их радиобиологических параметров // Медицинская радиология. 1983. Т. 28, № 12. С. 30–34.
16. Магдон Е. Относительная биологическая эффективность нейтронов с энергией 6,2 МэВ // Медицинская радиология. 1977. Т. 22, № 10. С. 40–42.
17. Мардынский Ю.С., Андреев В.Г., Гулидов И.А. Использование быстрых нейтронов реактора в сочетанной лучевой терапии распространенного рака гортани // Медицинская радиология. 1990. Т. 35, № 9. С. 30.
18. Модяев В.П., Зобнина М.Н., Дикович М.Ф. Сравнительный морфологический анализ ядер опухолевых клеток при фотонном и нейтронном облучении // Медицинская радиология. 1992. Т. 37, № 5–6. С. 21–23.
19. Мусабаева Л.И., Ланцман Ю.В., Лисин В.А., Модяев В.П., Марицкий С.В., Вакс Л.П. Фракционирование дозы фотонной и нейтронной терапии при комбинированном лечении остеогенной саркомы // Медицинская радиология. 1990. № 4. С. 27–32.
20. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Старцева Ж.А., Грибова О.В., Великая В.В., Мельников А.А. Нейтронная терапия на циклотроне U-120 Национального исследовательского Томского политехнического университета. К 30-летию применения нейтронной терапии – обзор результатов научных исследований // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2013. № 2. С. 53–61.
21. Рудерман А.И., Макарова Г.В. Перспективы использования быстрых нейтронов в лучевой терапии злокачественных опухолей // Медицинская радиология. 1977. Т. 22, № 10. С. 47–49.
22. Чойнзенов Е.Л., Мусабаева Л.И., Авдеенко М.В., Грибова О.В. Комбинированное и лучевое лечение злокачественных новообразований околоушной слюнной железы // Российский онкологический журнал. 2010. № 4. С. 25–28.
23. Catterall M. The result of fast neutron therapy from the MRCC at Hammersmith Hospital, London // Cancer. 1974. Vol. 34 (2). P. 90–93.
24. Catterall M., Bewley D. Fast neutrons in the Treatment of Cancer. London, Academic Press, New York, Grune and Stratto, 1979. 394 p.
25. Ellis F. Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis // Clin. Radiol. 1969. № 1. P. 1–7.
26. Golovkov V.M., Lysin V.A., Musabaeva L.I. National Research Tomsk Polytechnic University. Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Neutron Therapy for Cancer Treatment Using the U-120 Cyclotron Tods-40 // IAEA Technical Meeting on Research Reactor Users. Mainz, Germany, 1–4 Juli 2013.
27. Hussey D., Fletscher G. Clinical features of 16 and 50 MeV d leads to Be neutrons // Eur. J. Cancer. 1974. Vol. 10. P. 387–390.
28. Magdon E. Studies on cell biological experiments to the relative biological effectiveness (RBE) of fast neutrons in different phantom depths (author's transl) // Arch. Geschwulstforsch. 1975. Vol. 45 (8). P. 746–752.
29. Musabaeva L.I., Lysin V.A., Velikaya V.V. Results of neutron and neutron–photon therapy for malignant tumors // Sotellite Symposium to NEUDOS–11 of it Hemba LABS. Cape Town, South Afrika, 12 October 2009.
30. Musabaeva L.I., Lavrenkov K.A., Lysin V.A. Reaktion von Tumoren und Normalgewebe bei der Therapie mit schnellen Neutronen am Zyklotron U-120 // Radiobiol. Radiother. 1990. Bd. 31 (1). S. 61–67.
31. Parker R. Particle radiation therapy // Cancer. 1985. Vol. 55 (9). Suppl. P. 2240–2245.
32. Raju M. Heavy Particle Radiotherapy. New York, 1980. 500 p.
33. Stone R.S. Neutron therapy and specific ionization // Am. J. Roentgenol. Radium Ther. 1948. Vol. 59 (6). P. 771–785.
34. Tatezaki S. Systematic multi-modal treatment of osteosarcoma with special reference of the role of fast neutron radiotherapy // Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi. 1979. Vol. 53 (7). P. 831–846.

Поступила 6.02.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мусабаева Людмила Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Томский НИИ онкологии, отделение радиологии. E-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk.ru, SPIN-код: 1991-9746

Головков Владимир Михайлович, кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией получения радиоактивных веществ, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, физико-технический институт, (38-22) 41-79-53. E-mail: golovkov@tpu.ru, SPIN-код: 7874-3284

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

FAST NEUTRON THERAPY FOR CANCER PATIENTS

L.I. Musabaeva¹, V.M. Golovkov²

Tomsk Cancer Research Institute¹,
National Research Tomsk Polytechnic University²
5, Kooperativny Str., 634009-Tomsk, Russia, e-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk.ru¹

Abstract

The review presents the 30-year experience of using fast neutron therapy for patients with cancer of various sites. Radiobiological aspects of neutron fast therapy are analyzed.

Key words: radiation therapy, fast neutrons, radiobiology, cancer.

REFERENCES

1. Aliev B.M. Radiation therapy for patients in radiation oncology centers of Great Britain // Medicinskaja radiologija. 1981. Vol. 26 (2). P. 60–70. [in Russian]
2. Fast neutrons in cancer treatment / Ed. L.I. Musabaeva. Tomsk, 2000. 188 p. [in Russian]
3. Gulidov I.A., Mardynskij Ju.S., Cyb A.F., Sysoev A.S. Neutrons of nuclear reactors for cancer treatment. Obninsk, 2001. 132 p. [in Russian]
4. Zherbin E.A., Kapchigashev S.P., Konopljnikov A.G. Biological effects of neutrons of various energies. M.: Jenergoatomizdat, 1984. 184 p. [in Russian]
5. Zyrjanov B.N., Musabaeva L.I., Lysin V.A., Letov V.N., Didenko A.N., Komov A.I. Experience in neutron therapy for cancer // Voprosy onkologii. 1987. Vol. 33 (6). P. 71–76. [in Russian]
6. Zyrjanov B.N., Musabaeva L.I., Letov V.N., Lysin V.A. Fast neutron therapy. Tomsk, 1991. 300 p. [in Russian]
7. Ivanov V.K. Prospects of mathematical models for radiation therapy // Medicinskaja radiologija. 1985. № 3. P. 67–70. [in Russian]
8. Kapchigashev S.P. Physical-dosimetry measurements of fast neutrons of BR-10 reactor in cancer therapy // Medicinskaja radiologija. 1992. № 9–10. P. 59–61. [in Russian]
9. Kjorner I.I., Mal'c V., Tol'kendorf E., Handshak V. Cell damage and DNA repair after neutron radiation // Materialy IV Vsesojuznogo simpoziuma «Teoreticheskie osnovy modifikacii radiochuvstvitel'nosti». Alma-Ata, 1981. P. 249–260. [in Russian]
10. Kozin S.V., Furmanchuk A.V. Significance of tumor size in radiation therapy with the use of modifiers. Review // Medicinskaja radiologija. 1990. № 5. P. 49–55. [in Russian]

11. *Konopljnikov A.G.* Problems and prospects in the development of clinical radiobiology // *Medicinskaja radiologija*. 1982. Vol. 27 (9). P. 46–53. [in Russian]
12. *Лисин В.А.* Dosimetry computer-based planning of cancer therapy with fast neutrons generated by U-120 cyclotron // *Medicinskaja radiologija*. 1991. Vol. 36 (1). P. 26–28. [in Russian]
13. *Lisin V.A.* Dosimetry planning of gamma-neutron therapy for cancer using U-120 cyclotron // *Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'*. 1994. Vol. 39 (5). P. 53–57. [in Russian]
14. *Lisin V.A.* Theoretical evaluation of the effectiveness of fractionated irradiation with fast neutrons. // *Medicinskaja radiologija*. 1986. Vol. 30 (10). P. 13–18. [in Russian]
15. *Lisin V.A., Musabaeva L.I.* Quantitative assessment of radiation-induced reactions with regard to radiobiological parameters // *Medicinskaja radiologija*. 1983. Vol. 28 (12). P. 30–34. [in Russian]
16. *Magdon E.* Relative biological effectiveness of neutrons with the energy of 6.2 MeV. // *Medicinskaja radiologija*. 1977. Vol. 22 (10). P. 40–42. [in Russian]
17. *Mardynskij Ju.S., Andreev V.G., Gulidov I.A.* Use of reactor-based fast neutrons in combined radiation therapy for advanced laryngeal cancer // *Medicinskaja radiologija*. 1990. Vol. 35 (9). C. 30. [in Russian]
18. *Modjaev V.P., Zobnina M.N., Dikovich M.F.* Comparative morphological analysis of tumor cell nuclei in photon and neutron radiation therapies // *Medicinskaja radiologija*. 1992. Vol. 37 (5–6). P. 21–23. [in Russian]
19. *Musabaeva L.I., Lancman Ju.V., Lisin V.A., Modjaev V.P., Marickij S.V., Vaks L.P.* Dose fractionation of photon and neutron therapies for osteogenic sarcoma // *Medicinskaja radiologija*. 1990. № 4. P. 27–32. [in Russian]
20. *Musabaeva L.I., Lisin V.A., Starceva Zh.A., Gribova O.V., Velikaja V.V., Mel'nikov A.A.* Neutron therapy using U-120 cyclotron. To the 30th anniversary of the use of neutron therapy - an overview of research results // *Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'*. 2013. № 2. P. 53–61. [in Russian]
21. *Ruderman A.I., Makarova G.V.* Prospects for the use of fast neutrons in radiation therapy of malignant tumors // *Medicinskaja radiologija*. 1977. Vol. 22 (10). P. 47–49. [in Russian]
22. *Chojnzonov E.L., Musabaeva L.I., Avdeenko M.V., Gribova O.V.* Combined modality treatment including radiation therapy for salivary gland cancer // *Rossijskij onkologicheskij zhurnal*. 2010. № 4. P. 25–28. [in Russian]
23. *Catterall M.* The result of fast neutron therapy from the MRCC at Hammersmith Hospital, London // *Cancer*. 1974. Vol. 34 (2). P. 90–93.
24. *Catterall M., Bewley D.* Fast neutrons in the Treatment of Cancer. London, Academic Press, New York, Grune and Stratto, 1979. 394 p.
25. *Ellis F.* Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis // *Clin. Radiol.* 1969. № 1. P. 1–7.
26. *Golovkov V.M., Lisin V.A., Musabaeva L.I.* National Research Tomsk Polytechnic University. Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Neutron Therapy for Cancer Treatment Using the U-120 Cyclotron Tods-40 // *IAEA Technical Meeting on Research Reactor Users*. Mainz, Germany, 1–4 Juli 2013.
27. *Hussey D., Fletscher G.* Clinical features of 16 and 50 MeV d leads to Be neutrons // *Eur. J. Cancer*. 1974. Vol. 10. P. 387–390.
28. *Magdon E.* Studies on cell biological experiments to the relative biological effectiveness (RBE) of fast neutrons in different phantom depths (author's transl) // *Arch. Geschwulstforsch.* 1975. Vol. 45 (8). P. 746–752.
29. *Musabaeva L.I., Lisin V.A., Velikaya V.V.* Results of neutron and neutron–photon therapy for malignant tumors // *Sotellite Symposium to NEUDOS–11 of it Hemba LABS*. Cape Town, South Afrika, 12 October 2009.
30. *Musabaeva L.I., Lavrenkov K.A., Lisin V.A.* Reaktion von Tumoren und Normalgeweben bei der Therapie mit schnellen Neutronen am Zyklotron U-120 // *Radiobiol. Radiother.* 1990. Bd. 31 (1). S. 61–67.
31. *Parker R.* Particle radiation therapy // *Cancer*. 1985. Vol. 55 (9). Suppl. P. 2240–2245.
32. *Raju M.* Heavy Particle Radiotherapy. New York, 1980. 500 p.
33. *Stone R.S.* Neutron therapy and specific ionization // *Am. J. Roentgenol. Radium Ther.* 1948. Vol. 59 (6). P. 771–785.
34. *Tatezaku S.* Systematic multi-modal treatment of osteosarcoma with special reference of the role of fast neutron radiotherapy // *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. 1979. Vol. 53 (7). P. 831–846.

ABOUT THE AUTHORS

Musabaeva Ljudmila Ivanovna, MD, DSc, Professor, Leading researcher of the Radiology Department, Tomsk Cancer Research Institute, 5 Kooperativny Str., Tomsk, 634050, Russia. E-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk.ru, SPIN-код: 1991-9746

Golovkov Vladimir Mikhajlovich, PhD, Physicotechnical Institute, Tomsk National Polytechnical University, , 30, Lenina Avenue, Tomsk, 634050, Russia, (38-22) 41-79-53. E-mail: golovkov@tpu.ru